

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年10月18日 (18.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/76557 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/14, 9/16, 9/36, 47/32, 47/38, 31/4178, 31/496, 31/506, 31/5377 (74) 代理人: 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio); 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03024 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001年4月9日 (09.04.2001) (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-107671 2000年4月10日 (10.04.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西井宏行 (NISHII, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒569-1029 大阪府高槻市安岡寺町4丁目51-11 Osaka (JP). 小林浩久 (KOBAYASHI, Hirohisa) [JP/JP]; 〒567-0824 大阪府茨木市中津町12-10 Osaka (JP). 音田和也 (OTODA, Kazuya) [JP/JP]; 〒665-0877 兵庫県宝塚市中山桜台5丁目1-10 Hyogo (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUSTAINED RELEASE PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 徐放性製剤

(57) Abstract: pH-independent sustained release preparations capable of releasing a drug independently from the pH value in the gastric tract. These sustained release preparations are characterized in that a drug-containing core is coated with 1) a first layer made of a water-insoluble polymer, and 2) a second layer made of an enteric polymer and a water-soluble polymer.

(57) 要約:

薬物の放出が消化管内のpHに左右されることのないpH非依存型徐放性製剤を提供する。薬物を含有する内核が、1) 水不溶性高分子からなる第一層、2) 腸溶性高分子及び水溶性高分子からなる第二層により被覆されていることを特徴とする徐放性製剤。

WO 01/76557 A1

## 1

## 明細書

## 徐放性製剤

## 技術分野

- 本発明は、腸液での溶解度が胃液でのそれより低い塩基性薬物またはその塩のpH
- 5 非依存型徐放性製剤に関する。

## 背景技術

- 塩基性薬物やその塩の多くは溶出液のpHや液組成に依存して多様な溶解性を示す。従って、これら薬物の徐放性製剤は消化管内のpH変動や消化液pHの個体差等により、
- 10 放出性が不規則になる場合が多い。かかる問題点を解決するため、これまでに多くの試みがなされてきた。例えば、胃液pH付近で溶解度が高く、腸液pH側へ移行するにつれて溶解度が減少するような薬物では、腸溶性成分中に薬物を分散させる方法や製剤中に酸性成分を主薬と共存させる方法（特開平2-223533、特開平3-204810等）等が開示されている。
- 15 しかし、これらの技術では、マトリックスは放出制御をするために錠剤等のシングルユニットの製剤とせざるを得ず、また酸性成分との共存は、概して主薬の安定性を損なう場合が想定される。一方、より確実に広範囲の薬物に適用される方法として、浸透圧ポンプ（特開昭58-16259等）が知られているが、これらは、製造上非常に複雑な工程を必要とする場合が多い。また、内核に水不溶性高分子と腸溶性高分子を二層に
- 20 コーティングする技術（特許第2657057号）も開示されているが、これは腸内での選択的な溶出を達成するものであり、pHに依存しない溶出を示す製剤からはほど遠いものであった。

従って、通常の方法により製造可能であり、かつ薬物の放出が消化管内のpHに左右されることのないpH非依存型徐放性製剤の開発が望まれている。

25

## 発明の開示

本発明者らは前記課題を解決するため鋭意検討を行った結果、薬物を含有する内核に徐放性高分子からなる第一層、及び腸溶性高分子及び水溶性高分子からなる第二層をコ

## 2

ーティングすることで、pH非依存の溶出プロファイルを示す徐放性製剤が得られることを見だし本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

5 [1] 薬物を含有する内核が、1) 水不溶性高分子からなる第一層、2) 腸溶性高分子及び水溶性高分子からなる第二層により被覆されていることを特徴とする徐放性製剤。

[2] 薬物が塩基性薬物又はその塩である[1]記載の徐放性製剤。

[3] 第一層が水不溶性高分子及び水溶性物質からなる請求項[1]～[2]のいずれか記載の徐放性製剤。

10 [4] 第一層の水不溶性高分子がエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーもしくは酢酸セルロースである[1]～[3]のいずれか記載の徐放性製剤。

[5] 第二層の腸溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸アクリル酸エチルコポリマーである[1]～[4]のいずれか記載の徐放性  
15 製剤

[6] 第一層及び第二層の水溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンもしくはポリビニルアルコールである[1]～[5]のいずれか記載の徐放性製剤。

20 [7] 第一層の水不溶性高分子と水溶性高分子の重量比が1:0～1:1である[1]～[6]のいずれか記載の徐放性製剤。

[8] 第二層の腸溶性高分子と水溶性高分子の重量比が1:0.05～1:1である[1]～[7]のいずれか記載の徐放性製剤。

[9] 第一層と第二層の重量比が1:0.1から1:2である[1]～[8]のいずれか記載の徐放性製剤。

25 [10] 内核が顆粒、細粒もしくは錠剤である[1]～[9]のいずれか記載の徐放性製剤。

[11] 薬物としてタンドスピロン、ペロスピロン、アロチノロール、(1R, 2R, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンズイソチアゾール-3

## 3

- ーイル) - 1 - ピペラジニル - メチル] - 1 - シクロヘキシルメチル] - 2, 3 - ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンジカルボキシミド (以下 SM - 1 3 4 9 6 と略す)、3 - [1 S - 1 - 2 - フルオロビフェニル - 4 - イル] エチル) - 5 - { [アミノ (モルホリン - 4 - イル) メチレン] アミノ } イソキサゾール (以下 SMP - 1 1 4 と略す)、
- 5 ニフェジピン、レボフロキサシン又はそれらの塩を含む [1] ~ [1 0] のいずれか記載の徐放性製剤。
- [1 2] 薬物としてタンドスピロン、ペロスピロン、アロチノロール、SM - 1 3 4 9 6、SMP - 1 1 4 又はそれらの塩を含む [1] ~ [1 0] のいずれか記載の徐放性製剤。
- 10 [1 3] 薬物としてタンドスピロン又はその塩を含む [1] ~ [1 0] のいずれか記載の徐放性製剤。

## 詳細な説明

- 薬効成分としては、経口投与を目的とするものであれば特に限定されないが、胃液より腸液で低い溶解度を示す薬剤、すなわち塩基性薬物又はその塩が特に好ましい。利用価値の高い薬剤として、例えば、塩酸フルラゼパム、アルプラゾラム、クエン酸タンドスピロン、塩酸リルマザホン等の抗不安薬、塩酸ジフェニルピラリン、マレイン酸クロルフェニラミン、シメチジン、塩酸イソチペンジル等の抗ヒスタミン剤、塩酸フェニレフリン、塩酸プロカインアミド、硫酸キニジン、硝酸イソソルビド、ニコランジル等の循環器用剤、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルバジピン、塩酸アロチノロール等の高血圧用剤、塩酸ペロスピロン (cis-N-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]cyclohexane-1,2-dicarboximide · HCl · H<sub>2</sub>O) 等の精神安定剤、レボフロキサシン等の抗菌剤、セファレキシン、塩酸セフカペンピボキシル、アンピシリン等の抗生物質、その他塩酸チクロピジン、クエン酸カルベタ
- 20 の循環器用剤、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルバジピン、塩酸アロチノロール等の高血圧用剤、塩酸ペロスピロン (cis-N-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]cyclohexane-1,2-dicarboximide · HCl · H<sub>2</sub>O) 等の精神安定剤、レボフロキサシン等の抗菌剤、セファレキシン、塩酸セフカペンピボキシル、アンピシリン等の抗生物質、その他塩酸チクロピジン、クエン酸カルベタ
- 25 ペンタン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸セチリジン等の薬物が挙げられる。

水不溶性高分子及び必要に応じて水溶性高分子からなる第一層は皮膜の内層を形成し、この層で基本的な溶出速度の調整を行う。即ち、水不溶性高分子及び水溶性高分子の配合比や被覆する皮膜総量を調整することで薬物の目的とする溶出速度を達成する

ものである。

一方、腸溶性高分子及び水溶性高分子からなる第二層は皮膜の外層を形成し、この層で胃液中及び腸液中での溶出速度の差を改善する。即ち、腸溶性高分子及び水溶性高分子の配合比や被覆する皮膜総量を調整することで薬物の溶出速度のpH依存性を改善する。第二層は胃液中での溶出速度を低下させるが、腸液中の溶出速度に影響しない。従って、腸溶性皮膜層はその溶解度が腸液中よりも胃液中で高い薬物を徐放化する際、通常起こる胃液中と腸液中での溶出速度の違いを、胃液中での溶出速度のみを選択的に低下させることでpH非依存の溶出速度を達成する。

第一層の水不溶性高分子と水溶性高分子の重量比は1 : 0 ~ 1 : 2の範囲で使用できるが、特に1 : 0 ~ 1 : 1の範囲が好ましい。

第二層の腸溶性高分子と水溶性高分子の重量比は1 : 0.01 ~ 1 : 2の範囲で使用できるが、特に1 : 0.05 ~ 1 : 1の範囲が好ましい。

第一層と第二層の重量比は1 : 0.01 ~ 1 : 5の範囲で使用できるが、特に1 : 0.1 ~ 1 : 2の範囲が好ましい。

15

また、第一層および第二層には皮膜の形成を良好ならしめる目的で、クエン酸トリエチル、マクロゴール、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン、トリアセチン等の適当な可塑剤、およびコーティング工程での製剤の凝集を防止するためにタルク、軽質無水ケイ酸等の付着防止剤を添加することも可能である。

20 ここで、水不溶性高分子としては、特に限定されないが例えばエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーもしくは酢酸セルロース等が挙げられる。特にエチルセルロースの使用が好ましい。エチルセルロースはエチルセルロース、セチルアルコールおよびラウリル硫酸ナトリウムを含有するエチルセルロース水懸濁液（FMC社製）と呼ばれるものが主に使用される。

25 水溶性高分子としては、特に限定されないが例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンもしくはポリビニルアルコール等が挙げられる。特に、第一層においてはヒドロキシプロピルメチルセルロースが、第二層においてはポリビニルピロリドンが好ましい。

腸溶性高分子としてはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸アクリル酸エチルコポリマー等が挙げられる。特にメタクリル酸アクリル酸エチルコポリマーの使用が好ましい。メタクリル酸アクリル酸エチルコポリマーはメタクリル酸コポリマーLD（レーム・ファーマ社製）と呼ばれる、メタクリル酸とアクリル酸エチルの、ポリソルベート80及びラウリル硫酸ナトリウム水溶液中で得られた共重合体の乳濁液が使用される。

- 10 本発明の徐放性製剤は上記成分以外に製剤分野において通常使用される添加剤を添加することもできる。例えば、乳糖、マンニトール、エリスリトール、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、キシリトール、ソルビトール、トレハロース、ブドウ糖、白糖、タルク、カオリン、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、結晶セルロース、白糖・デンプン球状顆粒、結晶セルロース（粒）等の賦形剤、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、寒天、ゼラチン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム等の滑沢剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシメチルセルロース等の崩壊剤、軽質無水ケイ酸等の流動化剤、その他着色剤、矯味・矯臭剤、防腐剤、安定化剤、帯電防止剤、発泡剤等が挙げられる。

以下、本発明の徐放性製剤の製造法を説明するが必ずしもこれに限定されるものではない。

- 25 薬物を含有する内核（顆粒、細粒もしくは錠剤）は一般的な製造法、例えば、薬物と賦形剤等の添加剤を混合し、結合剤溶液を用いて、流動層造粒法、湿式破碎造粒法、押し出し造粒法、転動造粒法、転動流動層造粒法等により顆粒または細粒に製することも可能であるし、これらの顆粒または細粒を圧縮成形することで錠剤に製することも可能である。

## 6

特に内核を粒状に製する場合は、結晶セルロース（粒）または白糖・デンプン球状顆粒を核とし、結合剤溶液を噴霧しながら、薬物と賦形剤、崩壊剤等の適当な添加剤との混合物を繰り返し振りかけることで、粒子径の均一な粒状の内核を製することができる。

- 第一層および第二層のコーティングに関しては、一般的な製造法により実施可能である。例えば、内核を流動層或いは転動流動層型のコーティング装置或いはパン型のコーティング装置等に仕込み、コーティング液をスプレーし、乾燥することで内核表面に第一層及び第二層を形成することができる。

## 図面の簡単な説明

- 10 図1は比較例1の溶出試験結果を表わす図である。  
図2は比較例2の溶出試験結果を表わす図である。  
図3は実施例1の溶出試験結果を表わす図である。

## 実施例

- 15 以下に参考例、比較例、実験例及び実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明を何ら限定するものではない。

## 参考例1

- 20 結晶セルロース（粒）675gを糖衣パンに仕込み、転動させながら、ポリビニルピロリドン15重量%溶液（水：エタノール＝2：8）200gをスプレーしながら、クエン酸タンダスピロン100g、コーンスターチ104g及び軽質無水ケイ酸1gの混合物を振りかけ、結晶セルロース（粒）の表面に薬物を積層する。この操作を混合物が無くなるまで実施し、箱形の通気乾燥機で40℃で12時間乾燥することで、クエン酸タンダスピロンを含有する核顆粒約910gを得た。

## 比較例1

- 25 参考例1で作製した核顆粒910gをマルチプレックスMP-01（パウレック社製）に仕込み、転動流動させながら、組成（1）のコーティング液をスプレーし、約1056gの第一層コーティング顆粒を得た。

## 組成（1）

7

	エチルセルロース水懸濁液	337.5 g (固形分: 101.25 g)
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	11.25 g
	クエン酸トリエチル	33.75 g
	精製水	(367.5 g)
5	固形分合計	146.25 g
	【0014】	

## 比較例 2

- 比較例 1 で作成した第一層コーティング顆粒 1056 g をマルチプレックス (MP-01) に仕込み、転動流動させながら、組成 (2) のコーティング液をスプレーし、約 1135 g の第二層コーティング顆粒を得た。

## 組成 (2)

	メタクリル酸コポリマーLD	240 g (固形分: 72 g)
	ショ糖脂肪酸エステル	4.3 g
	マクロゴール6000	4.3 g
15	精製水	(231.4 g)
	固形分合計	78.6 g

## 実施例 1

- 比較例 1 で作製した第一層コーティング顆粒 1056 g をマルチプレックス MP-01 (パウレック社製) に仕込み、転動流動させながら、組成 (3) のコーティング液をスプレーし、約 1157 g の第二層コーティング顆粒を得た。

## 組成 (3)

	メタクリル酸コポリマーLD	240 g (固形分: 72 g)
	ポリビニルピロリドンK30	18 g
25	ショ糖脂肪酸エステル	5.4 g
	マクロゴール6000	5.4 g
	精製水	(631.2 g)
	固形分合計	100.8 g



## 【0015】

## 実施例2

クエン酸タンドスピロンを塩酸ペロスピロンに変更した以外は参考例1と同様の  
 5 方法により、塩酸ペロスピロンを含有する核顆粒910gを得た（なお、塩酸ペロスピ  
 ロンは特公平6-25181に記載の方法により製造した）。

核顆粒600gをマルチプレックスMP-01（パウレック社製）に仕込み、転動流動  
 させながら、組成（4）のコーティング液をスプレーし、更に組成（5）のコーティン  
 グ液をスプレーすることで約771gの第二層コーティング顆粒を得た。

## 10 組成（4）

エチルセルロース	60	g
タルク	15	g
クエン酸トリエチル	12	g
エタノール	(89.8)	g
15 精製水	(22.5)	g
固形分合計	87	g

## 組成（5）

メタクリル酸コポリマーLD	200	g (固形分：60g)
20 ポリビニルピロリドンK30	15	g
ショ糖脂肪酸エステル	4.5	g
マクロゴール6000	4.5	g
精製水	(526)	g
固形分合計	84	g

25

## 実施例3

クエン酸タンドスピロンを塩酸アロチノロールに変更した以外は参考例1と同様  
 の方法により、塩酸アロチノロールを含有する核顆粒910gを得た。

## 9

核顆粒 600 g をマルチプレックスMP-01（パウレック社製）に仕込み、転動流動させながら、組成（6）のコーティング液をスプレーし、更に組成（7）のコーティング液をスプレーすることで約 814 g の第二層コーティング顆粒を得た。

## 組成（6）

5	エチルセルローズ水懸濁液	300	g（固形分：90 g）
	ヒドロキシプロピルメチルセルローズ	10	g
	クエン酸トリエチル	30	g
	精製水	(210)	(g)
	固形分合計	130	g

10

## 組成（7）

	メタクリル酸コポリマーLD	200	g（固形分：60 g）
	ポリビニルピロリドンK30	15	g
	シヨ糖脂肪酸エステル	4.5	g
15	マクロゴール6000	4.5	g
	精製水	(140)	(g)
	固形分合計	84	g

## 実施例 4

20 クエン酸タンドスピロンをSM-13496塩酸塩（(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl-methyl]-1-cyclohexylmethyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide hydrochloride）に変更した以外は参考例1と同様の方法により、SM-13496塩酸塩を含有する核顆粒 910 g を得た（なお、SM-13496塩酸塩は、日本特許第2800953号に記載の方法により製造した）。

25 核顆粒 600 g をマルチプレックスMP-01（パウレック社製）に仕込み、転動流動させながら、組成（8）のコーティング液をスプレーし、更に組成（9）のコーティング液をスプレーすることで約 719 g の第二層コーティング顆粒を得た。

## 組成（8）

	10	
	エチルセルロース水懸濁液	100 g (固形分: 30 g)
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
	クエン酸トリエチル	12 g
	精製水	(70 g)
5	固形分合計	52 g

## 組成 (9)

	メタクリル酸コポリマーLD	180 g (固形分: 54 g)
	ポリビニルピロリドンK30	6 g
10	ショ糖脂肪酸エステル	3.5 g
	マクロゴール6000	3.5 g
	精製水	(126 g)
	固形分合計	67 g

## 15 実施例 5

クエン酸タンドスピロンをSMP-114 (3-[1S-1-2-fluorobiphenyl-4-yl]ethyl]-5-[[amino(morpholin-4-yl)methylene]amino]isoxazole) に変更した以外は参考例 1 と同様の方法により、SMP-114 を含有する核顆粒 910 g を得た (なお、SMP-114 は特開平 11-240873 に記載の方法により製造した)。

- 20 核顆粒 600 g をマルチプレックスMP-01 (パウレック社製) に仕込み、転動流動させながら、組成 (10) のコーティング液をスプレーし、更に組成 (11) のコーティング液をスプレーすることで約 695 g の第二層コーティング顆粒を得た。

## 組成 (10)

	エチルセルロース水懸濁液	70 g (固形分: 21 g)
25	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	9 g
	クエン酸トリエチル	9 g
	精製水	(70 g)
	固形分合計	39 g

## 組成 (11)

	メタクリル酸コポリマーLD	150	g (固形分: 45 g)
	ポリビニルピロリドンK30	5	g
5	ショ糖脂肪酸エステル	3	g
	クエン酸トリエチル	3	g
	精製水	(126	g)
	固形分合計	56	g

## 実施例6

- 10 クエン酸タンドスピロンをニフェジピンに変更した以外は参考例1と同様の方法により、ニフェジピンを含有する核顆粒910gを得た。

核顆粒600gをマルチプレックスMP-01 (パウレック社製) に仕込み、転動流動させながら、組成(12)のコーティング液をスプレーし、更に組成(13)のコーティング液をスプレーすることで約702gの第二層コーティング顆粒を得た。

- 15 組成 (12)

	エチルセルローズ水懸濁液	90	g (固形分: 27 g)
	ヒドロキシプロピルメチルセルローズ	9	g
	クエン酸トリエチル	10	g
	精製水	(70	g)
20	固形分合計	46	g

## 組成 (13)

	メタクリル酸コポリマーLD	150	g (固形分: 45 g)
	ポリビニルピロリドンK30	5	g
25	ショ糖脂肪酸エステル	3	g
	クエン酸トリエチル	3	g
	精製水	(126	g)
	固形分合計	56	g

## 実施例 7

クエン酸タンドスピロンをレボフロキサシンに変更した以外は参考例 1 と同様の方法により、レボフロキサシンを含有する核顆粒 910 g を得た。

- 5      核顆粒 600 g をマルチプレックス MP-01 (パウレック社製) に仕込み、転動流動させながら、組成 (14) のコーティング液をスプレーし、更に組成 (15) のコーティング液をスプレーすることで約 814 g の第二層コーティング顆粒を得た。

## 組成 (14)

	エチルセルロース水懸濁液	300	g (固形分: 90 g)
10	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10	g
	クエン酸トリエチル	30	g
	精製水	(210)	g)
	固形分合計	130	g

## 15      組成 (15)

	メタクリル酸コポリマー LD	200	g (固形分: 60 g)
	ポリビニルピロリドン K30	15	g
	ショ糖脂肪酸エステル	4.5	g
	マクロゴール 6000	4.5	g
20	精製水	(140)	g)
	固形分合計	84	g

## 実験例 1 (溶出試験)

- 25      比較例 1、2 及び実施例 1 により得られた顆粒を用いて、第 13 局改正日本薬局方溶出試験法の第 2 法 (パドル法) に従って溶出試験を行った。回転数は毎分 100 回転、試験液は日本薬局方崩壊試験法の第 1 液 (pH 1.2) 及び第 2 液 (pH 6.8) 900 mL を用いた。

溶出試験開始後、経時的にサンプリングし、UV法によりクエン酸タンドスピロンの溶出量を求めた。溶出試験結果（溶出率％）を図1～3に示した。比較例1では日局1液及び2液の溶出率に顕著な差が認められ、また比較例2では日局1液での溶出開始時間のみ遅らせ、日局2液と同等な溶出率は得られなかった。一方、実施例1では日局1  
5 液と2液の溶出率はほぼ同等であり、目的とするpH非依存の溶出パターンを得ることができた。

#### 産業上の利用の可能性

本発明の徐放性製剤は薬物の溶出が溶出液性の影響を受けにくいことから、患者に投  
10 与した際には、消化液の液性によって薬物の溶出が変化せず、血中薬物濃度の個体内及び個体間でのばらつきを最小限に留めることが出来る。従って本発明はpH依存性の溶解度を示す薬物について、pH非依存化を図ることによって、バイオアベイラビリティーの向上した安全かつ有用な徐放性製剤の提供を可能としたものである。

## 14

## 請求の範囲

1. 薬物を含有する内核が、1) 水不溶性高分子からなる第一層、2) 腸溶性高分子及び水溶性高分子からなる第二層により被覆されていることを特徴とする徐放性製剤。
2. 薬物が塩基性薬物又はその塩である請求項1記載の徐放性製剤。
- 5 3. 第一層が水不溶性高分子及び水溶性高分子からなる請求項1～2のいずれか記載の徐放性製剤。
4. 第一層の水不溶性高分子がエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーもしくは酢酸セルロースである請求項1～3のいずれか記載の徐放性製剤。
5. 第二層の腸溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、もしくはメタクリル酸アクリル酸エチルコポリマーである請求項1～4のいずれか記載の徐放性製剤。
- 10 6. 第一層及び第二層の水溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンもしくはポリビニルアルコールである請求項1～5のいずれか記載の徐放性製剤。
7. 第一層の水不溶性高分子と水溶性高分子の重量比が1 : 0～1 : 1である請求項1～6のいずれか記載の徐放性製剤。
8. 第二層の腸溶性高分子と水溶性高分子の重量比が1 : 0.05～1 : 1である請求項1～7のいずれか記載の徐放性製剤。
- 15 9. 第一層と第二層の重量比が1 : 0.1から1 : 2である請求項1～8のいずれか記載の徐放性製剤。
10. 内核が顆粒、細粒もしくは錠剤である請求項1～9のいずれか記載の徐放性製剤。
11. 薬物としてタンドスピロン、ペロスピロン、アロチノロール、(1R, 2R, 3R, 4S) - N - [ (1R, 2R) - 2 - [ 4 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル - メチル ] - 1 - シクロヘキシルメチル ] - 2, 3 - ビシクロ [ 2. 2. 1 ] ヘプタンジカルボキシミド (以下SM-13496と略す)、3 - [ 1S - 1 - 2 - フルオロビフェニル - 4 - イル ] エチル - 5 - { [ アミノ (モルホリン
- 25

ー４－イル) メチレン] アミノ} イソキサゾール (以下SMP-114と略す)、ニフェジピン、レボフロキサシン又はそれらの塩を含む請求項1～10のいずれか記載の徐放性製剤。

12. 薬物としてタンドスピロン、ペロスピロン、アロチノロール、SM-13496、  
5 SMP-114又はそれらの塩を含む請求項1～10のいずれか記載の徐放性製剤。

13. 薬物としてタンドスピロン又はその塩を含む請求項1～10のいずれか記載の徐放性製剤。



$\frac{1}{2}$ 

図 面

図 1

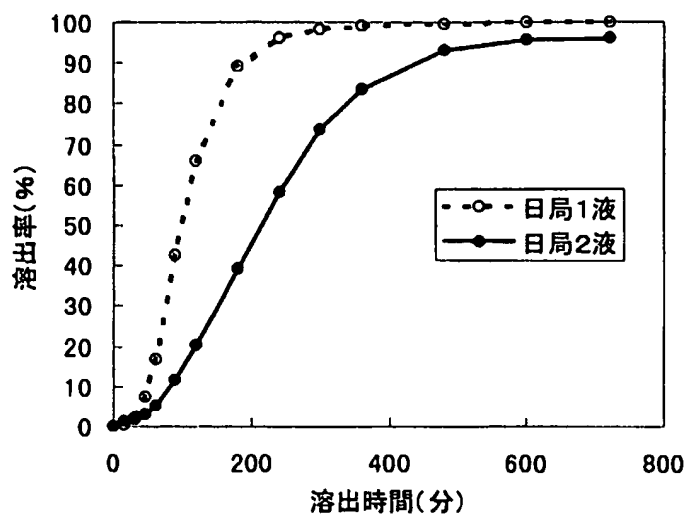


図 1 比較例 1 の溶出試験結果

5 図 2

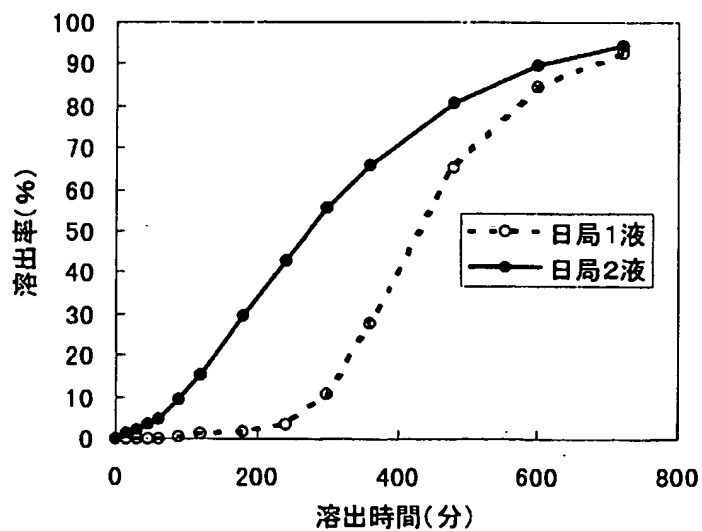


図 2 比較例 2 の溶出試験結果

図 3

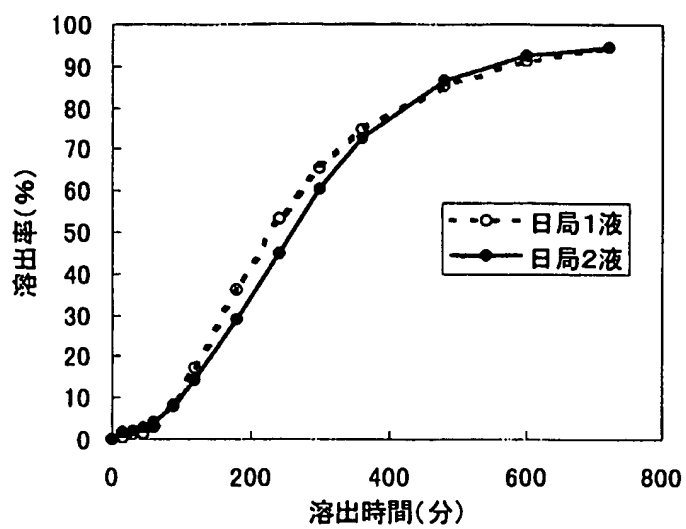
$\frac{2}{2}$ 

図3 実施例1の溶出試験結果

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03024

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> A61K9/14, 9/16, 9/36, 47/32, 47/38, 31/4178, 31/496, 31/506, 31/5377		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> A61K9/14, 9/16, 9/36, 47/32, 47/38, 31/4178, 31/496, 31/506, 31/5377		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 91/06291, A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 16 May, 1991 (16.05.91), Full text (Family: none)	1-13
X	EP, 239361, A1 (Kinaform Technology, Inc.), 30 September, 1987 (30.09.87), Full text & JP, 62-246513, A	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 21 June, 2001 (21.06.01)		Date of mailing of the international search report 03 July, 2001 (03.07.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K9/14, 9/16, 9/36, 47/32, 47/38, 31/4178,  
31/496, 31/506, 31/5377

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K9/14, 9/16, 9/36, 47/32, 47/38, 31/4178,  
31/496, 31/506, 31/5377

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2001

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 91/06291, A1 (日本新薬株式会社) 16. 5月. 1991 (16. 05. 91) 全文 (ファミリーなし)	1-13
X	EP, 239361, A1 (Kinaform Technology, Inc.) 30. 9月. 1987 (30. 09. 87) 全文 & JP, 62-246513, A	1-13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 06. 01

国際調査報告の発送日

03.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C 9841

印

電話番号 03-3581-1101 内線 6247